



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE POTENCIAIS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR
B₁ DA BRADICININA CONTENDO O HETEROCICLO
DIHIDROPIRIDAZINONA**

ADRIELLE PATRICIO MAXIMIANO

Florianópolis
NOVEMBRO/2010

Adrielle Patricio Maximiano

**SÍNTESE DE POTENCIAIS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B₁ DA
BRADICININA CONTENDO O HETEROCICLO
DIHIDROPIRIDAZINONA**

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio Supervisionado II (QMC 5512)

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef

Florianópolis
11/2010

Adrielle Patricio Maximiano

**SÍNTESE DE POTENCIAIS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B₁ DA
BRADICININA CONTENDO O HETEROCICLO
DIHIDROPIRIDAZINONA**

Profa. Dra. Inês Maria Costa Brighente
Coordenadora de Estágios do Curso de Química-Bacharelado

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef
Orientador

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado

Prof. Dra. Maria Da Graça Nascimento

Florianópolis
Novembro/2010

AGRADECIMENTOS

À minha família que sempre foi meu porto seguro, estando ao meu lado em todos os momentos difíceis, me apoiando em todas as grandes decisões, tornando possível esta realização, em especial minha mãe Olivanda por toda a paciência e carinho, meu pai Sergio por todos os ensinamentos e puxões de orelha, meu irmão Guilherme e minha oma querida pela compreensão e amor eterno.

Ao Professor Dr. Antonio Carlos Joussef pela grande oportunidade de trabalhar no laboratório 302 e principalmente a sua amizade e orientação.

Aos colegas de laboratório: Luca, Sandro, Jahn, Luciano, Ismael, Lidi, Tula, Misael e Luís Gustavo.

Aos meus amigos de toda a vida, que tiveram paciência e compreensão nos meus momentos difíceis durante o curso, em especial Anne que mesmo longe sempre me apoiou e me ajudou.

Aos amigos que fiz em Florianópolis: Luiza, Gisa, Fernanda em especial Ana Paula, cujo coração não existe maior, uma pessoa a quem devo muito.

À UFSC, ao CNPq pelo apoio financeiro e a Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2.1 Inflamação	8
2.2 Bradicinina	8
2.2.1 Antagonistas do receptor B_2 da bradicinina	10
2.2.2 Antagonistas do receptor B_1 da bradicinina	101
2.3 Relação estrutura-atividade	13
3 Objetivos.....	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4.1 Metodologia utilizada na preparação dos derivados 4,5-dihidropiridazinonas-3(2H)- piridazinonas.....	15
4.2 Síntese do espaçador.....	16
4.3 Síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum	16
4.4 Síntese dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum.....	16
4.5 Síntese dos derivados 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona.....	24
5 Conclusões	29
6 Parte Experimental	30
6.1 Materiais e métodos.....	30
6.2 Procedimento para as reações	30
7 Referências Bibliográficas	40

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BK - bradicinina

TEAF - formato de trietilamônio

Phe - fenilalanina

Ile - isoleucina

Trp - triptofano

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DCM - diclorometano

CCD - cromatografia em camada delgada

TBAB - brometo de tetrabutilamônio

RMN - Ressonância magnética nuclear

s - singleto

d - dubleto

t - tripleto

qui - quinteto

sex - sexteto

m - multipletto

δ - deslocamento químico (ppm)

RESUMO

Com base nas estruturas de seletivos antagonistas não peptídicos do receptor B_1 da bradicinina, foram desenvolvidos novos análogos contendo o heterociclo 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinona.

A metodologia utilizada na síntese dos sistemas derivados da dihidropiridazinona foi a de Tóth, que tem como etapa chave a condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos, na presença de formato de trietilamônio. A partir dessa reação fez-se a alquilação do substrato monoalquilado com α -halocetonas e finalmente a ciclização com hidrazina.

Os derivados monoalquilados do ácido de Meldrum **6** e **7** foram obtidos exclusivamente e com ótimos rendimentos, 71,7 e 71,5% respectivamente comprovando o sucesso da metodologia utilizada.

Os derivados dialquilados do ácido de Meldrum **10,11** e **12** foram obtidos com rendimentos satisfatórios: 50, 70 e 55% respectivamente.

Os heterociclos **12** e **13** foram preparados com sucesso seguindo a metodologia proposta, e obtidos com bons rendimentos: 65,3 e 89% respectivamente.

Os intermediários bem como os produtos finais e foram devidamente caracterizados por ponto de fusão, IV e RMN de ^1H e de ^{13}C .

Palavras-chave: bradicinina, receptores B_1 , dihidropiridazinonas, antagonistas.

1 INTRODUÇÃO

A dor é uma das principais queixas na área médica e o desenvolvimento de compostos que possam tratar efetivamente os estados dolorosos, sem produzir efeitos colaterais, é um grande desafio. Com a função biológica de preservação, integridade e defesa corporal, a dor aguda denota uma lesão ou iminência de lesão tecidual. Já a dor crônica, dificulta a vida do indivíduo e o leva à perda da capacidade de cumprir tarefas diárias, diminuindo assim a qualidade de vida.¹

A descoberta da bradicinina (BK), um potente mediador químico, no final da década de 40 foi um marco na área da medicina, desencadeando uma vasta lista de pesquisas correlatas.² Após a comprovação da participação da bradicinina no processo inflamatório, estudos foram direcionados na busca por antagonistas dos receptores B₁ e B₂.^{3,4,5,6}

Os receptores B₁ não são expressos em condições normais, mas são induzidos por mediadores inflamatórios após lesão tecidual e acredita-se ter um papel na inflamação crônica, tornando-o um atrativo alvo de drogas terapêuticas.^{7,8}

Desse modo, propõe-se com este trabalho a síntese e caracterização de potenciais antagonistas não peptídicos do receptor B₁ com base em estruturas de seletivos antagonistas não peptídicos do receptor B₁ já existentes, utilizando como unidade heterocíclica o sistema dihidropiridazinona.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Inflamação

A inflamação refere-se à reação dos tecidos vascularizados frente a um agente agressor, como microorganismos, agentes físicos, químicos ou por processo mecânico (trauma).⁹ É uma resposta natural e protetora do organismo que consiste em conter e isolar a lesão, destituir os microorganismos invasores, inativar as toxinas e iniciar os processos de cura e reparo. A resposta inflamatória envolve o tecido conjuntivo, incluindo o plasma, células circulantes, vasos sanguíneos, e constituintes celulares e extracelulares do tecido conjuntivo.¹⁰ Essa reação complexa é extremamente necessária para a sobrevivência do ser humano. Sem ela as infecções evoluíam sem controle, as feridas permaneceriam abertas e as queimaduras não cicatrizariam. Porém, a inflamação pode ser potencialmente nociva, causando reações de hipersensibilidade que prejudicam a vida do indivíduo.

Em resposta a um estímulo lesivo, o organismo reage com a liberação, ativação ou síntese, em diferentes fases desse processo, de substâncias conhecidas como mediadores químicos¹¹. Entre os mediadores liberados existem ativadores ou estimuladores de determinado fenômeno, ao lado de outros com efeito inverso, ou seja, mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A predominância dos efeitos pró-inflamatórios depende não só da presença de seus mediadores, mas também da integridade de seus receptores.⁹ Os mediadores químicos são provenientes de células e do plasma. Entre os mediadores pró-inflamatórios de origem celular destacam-se a histamina e metabólitos do ácido araquidônico, como as prostaglandinas. Os mediadores de origem plasmática são produzidos numa forma inativa e ativados por proteases plasmáticas que promovem a cascata de coagulação, sistema complemento e a geração de cininas incluindo a BK.¹²

2.2 Bradicinina

Em 1949, Rocha e Silva, Beraldo e Rosenfeld relataram a existência de uma substância que provocava uma contração lenta na musculatura lisa do intestino de porquinhos-da-índia quando tratados com sangue de cachorro contendo veneno da

Bothrops jararaca que denominaram bradicinina (das palavras gregas bradys= lento e kinesis= movimento).² Estudos mostraram que além de estar envolvida no controle da pressão arterial e contração e relaxamento da musculatura lisa, a BK também atua na ativação de células inflamatórias e respostas inflamatórias mediadas pela dor.^{7,8}

A BK (Figura 1) é um nonapeptídeo e faz parte do grupo das cininas juntamente com a calidina. As cininas são formadas no plasma e no tecido pela ação de enzimas proteolíticas denominadas calicreínas, que normalmente circulam no plasma como um precursor inativo pré-calicreína. A calicreína age sobre o substrato protéico cininogênio de alta massa molecular levando à formação das cininas.¹²

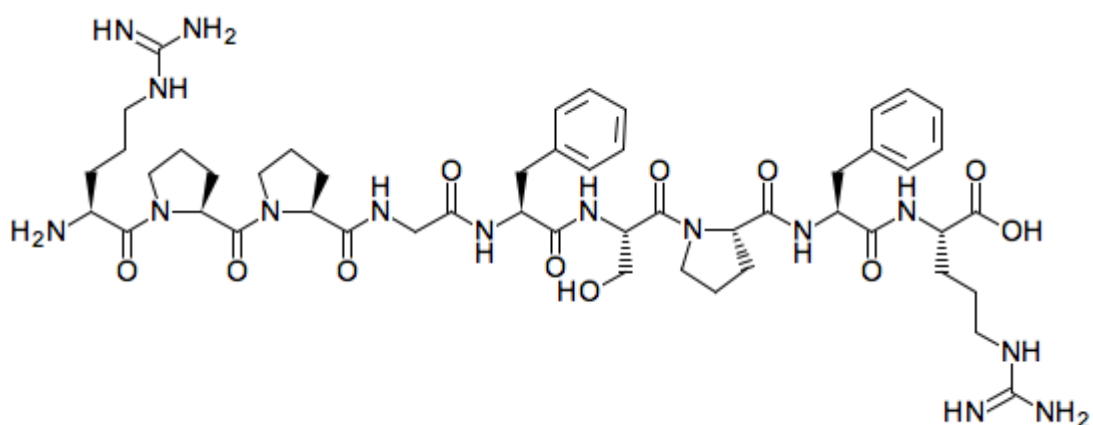


Figura 1 – Estrutura Molecular da bradicinina.

As principais enzimas que inativam as cininas são denominadas cininases. A cininase II (dipeptidil carboxipeptidase) catalisa a degradação e inativação da BK pela remoção de dois aminoácidos C-terminais das cininas, e é a mesma enzima conversora da angiotensina I. As cininas também são inativadas pela cininase I (carboxipeptidase), que remove a arginina C-terminal da BK, produzindo a des-Arg⁹-bradicinina e des-Arg¹⁰-calidina, dois agonistas naturais do receptor B₁.

Os efeitos da BK são mediados por dois tipos de receptores: B₁ e B₂ (Figura 2), que pertencem à família de receptores acoplados à proteína G⁷.

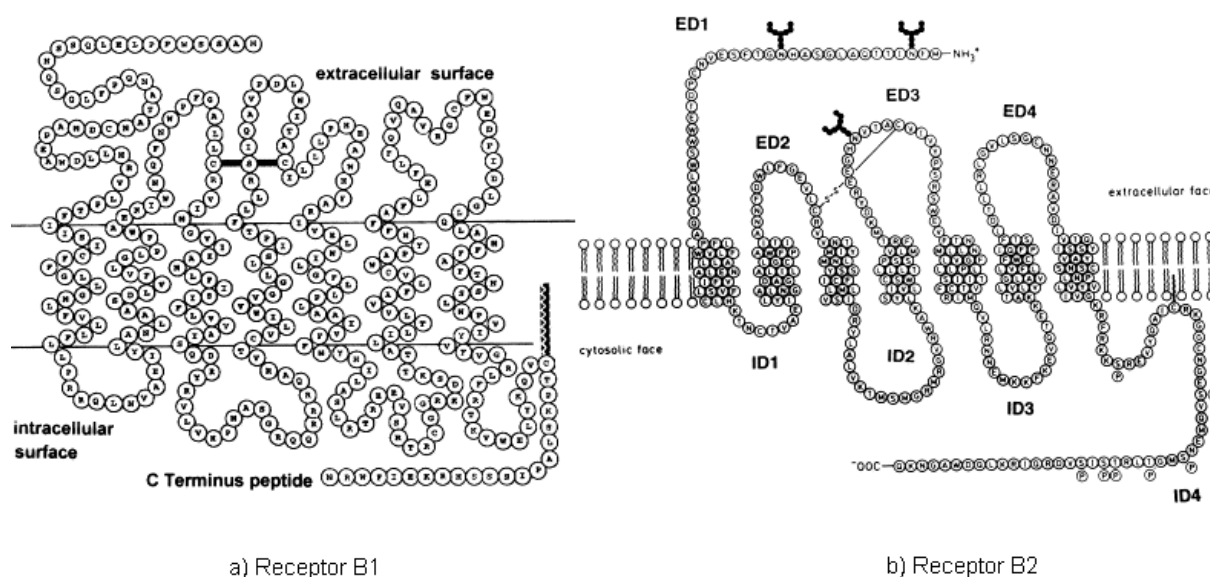


Figura 2 – Esquema da estrutura dos receptores da bradicinina: a) receptor B₁. b) receptor B₂.

Os receptores B₂ são constitutivamente expressos nos tecidos, e quando ocorre lesão tecidual são responsáveis pela fase aguda da inflamação. Por outro lado os receptores B₁ não são amplamente expressos em condições normais, mas são induzidos quando há lesão inflamatória e acredita-se que desempenham um papel na dor e inflamação crônica.^{3,4} Isso ocorre porque as funções do receptor B₂ são controladas por mecanismos de curta duração envolvendo rápida dissociação do ligante e dessensibilização do receptor. Em contraste, os receptores B₁ induzem respostas persistentes que são subjetivas para uma dessensibilização muito limitada com uma dissociação muito lenta do ligante. Sendo que o metabólito da BK (agonista natural do receptor B₁) tem meia-vida mais longa que a BK (agonista natural do receptor B₂).⁷

O potencial terapêutico para um seletivo antagonista do receptor B₁ é suportado por estudos recentes realizados com modelos animais. Em um estudo de mutação genética, foram gerados camundongos com o gene para o receptor B₁ inativo. Os animais com a deficiência do receptor B₁ mostraram uma redução da sensibilidade a estímulos dolorosos.¹³

2.2.1 Antagonistas do receptor B₂ da bradicinina

A partir do desenvolvimento do primeiro antagonista do receptor B₂ em 1985, muitos pesquisadores se empenharam na tentativa de produzir antagonistas mais

ativos e seletivos. A segunda geração de antagonistas peptídicos do receptor B_2 apresentou certa seletividade e apresentava *in vivo* uma ação relativamente longa que possibilitou estudos de caracterização dos receptores das cininas. Porém, o uso terapêutico era limitado pela baixa biodisponibilidade oral e por apresentarem certa atividade agonista parcial.⁸ Com estas limitações houve um estímulo para a produção de antagonistas não-peptídicos que fossem oralmente ativos, entretanto alguns mostraram serem menos potentes em humanos do que em receptores B_2 de roedores, outros embora potentes apresentaram atividade anti-histamínica.⁵

Há um certo receio sobre a utilidade de antagonistas dos receptores B_2 como alvo terapêutico, já que esse tipo de receptor está envolvido na regulação cardiovascular normal.⁵

2.2.2 Antagonistas do receptor B_1 da bradicinina

No final dos anos 70 houve a criação da primeira classe de antagonistas peptídicos do receptor B_1 .¹⁴ Com a substituição de aminoácidos específicos, aumentou-se a potência e estabilidade dos compostos da primeira geração, no entanto apresentaram atividade agonista parcial.¹⁵ Com relação ao desenvolvimento de antagonistas não-peptídicos do receptor B_1 , o progresso tem sido lento.

Recentemente, compostos derivados das classes das benzodiazepinas e das dihidroquinoxalinonas foram descritos como potenciais antagonistas não-peptídicos com alta seletividade para o receptor B_1 . Estes antagonistas possuem alta afinidade na ordem de subnanomolar para os receptores B_1 , porém apresentam baixa biodisponibilidade oral.⁴

No desenvolvimento de uma nova série de potenciais candidatos a antagonistas não-peptídicos do receptor B_1 , o planejamento sintético está baseado no conhecimento de alguns requisitos estruturais estabelecidos pelo estudo de “docking” (pode ser traduzido como método de modelagem molecular) para uma série de derivados de dihidroquinoxalinonas (Figura 3) altamente seletivos para o receptor B_1 , desenvolvidos pela indústria farmacêutica Merck.¹⁴

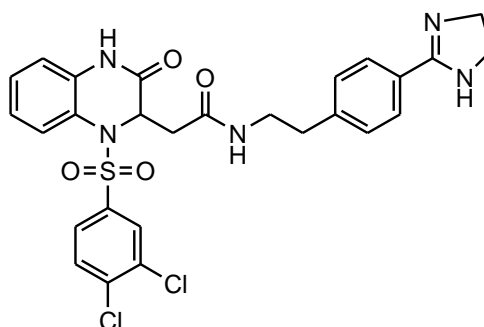


Figura 3 – Composto seletivo para o receptor B₁ da classe das dihidroquinoxalinonas

Nesse estudo, o modelo de receptor B₁ humano foi produzido com base na estrutura cristalina da forma inativa da rodopsina bovina que pertence à mesma família do receptor B₁. Pelo estudo de modelagem molecular pôde ser observado que o anel dihidroquinoxalinona está posicionado mais internamente no receptor, numa região hidrofóbica cercado pelos resíduos de aminoácidos Phe 302, Ile 113 e Trp 103, e a porção diclorobenzeno ocupando uma posição mais externa da cavidade hidrofóbica do receptor, bem próxima dos resíduos Ile97 e Trp 98 (Figura 4).

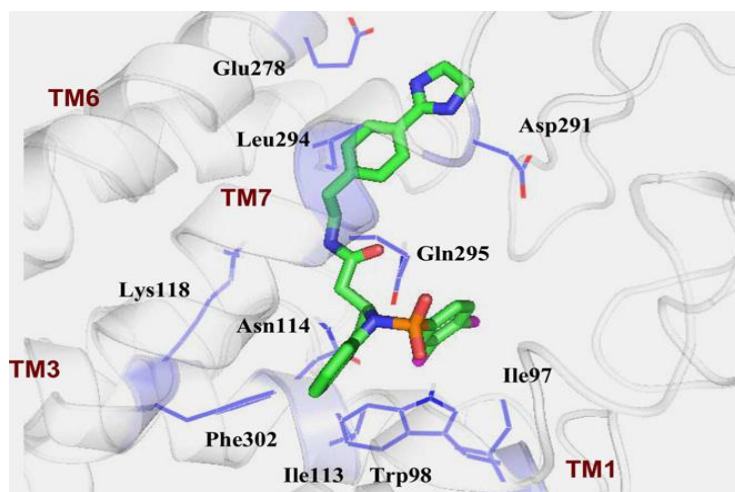


Figura 4 – Sítio de ligação do modelo homólogo do receptor B₁ com o derivado dihidroquinoxalinona

O modelo de ligação foi utilizado para otimizar a série de compostos da classe de dihidroquinoxalinonas, que apesar de apresentarem bons resultados de afinidade com o receptor não apresentaram informações a respeito da biodisponibilidade oral.

Em um trabalho recente publicado sobre estudo de relação estrutura-atividade de antagonistas não-peptídicos do receptor B₁, uma série de 2,3-diaminopiridinas (Figura 5) foi preparada e avaliada biologicamente.^{6,16}

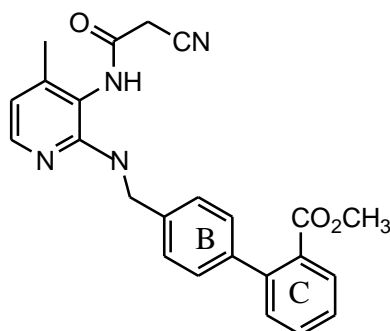


Figura 5 – Composto seletivo para o receptor B₁ da série 2,3-diaminopiridinas.

A substituição do anel B por outros sistemas alternativos de anéis diminuíram a afinidade com o receptor B₁ humano, com exceção do anel 4-piperidina que exibiu afinidade equivalente com o receptor B₁. Em relação à substituição do anel C, verificou-se que o mesmo é menos favorável a modificações.

2.3 Relação estrutura-atividade

Com base no estudo de modelagem molecular desenvolvido pela indústria farmacêutica Merck, realizado com alguns compostos seletivos para o receptor B₁, e estudos de relação estrutura-atividade, foi possível conhecer alguns requisitos estruturais que devem ser incorporados na estrutura de um potencial antagonista do receptor B₁. De acordo com essas pesquisas, a presença de um grupo lateral alquílico se faz necessária no sentido de conferir à estrutura dos antagonistas um caráter lipofílico, importante na interação com a cavidade hidrofóbica do receptor. É fundamental a presença de um sistema heterocíclico apto ao estabelecimento de ligações de hidrogênio com a superfície do receptor e grupos funcionais que apresentem interações iônicas com a superfície da proteína receptora como grupos ácidos.

Tendo em vista o uso clínico dos antagonistas dos receptores B₁, não apenas a intensificação da afinidade pelos receptores é procurada, mas também a biodisponibilidade desses compostos é de fundamental importância.

3 Objetivos

Geral

- Sintetizar novos potenciais antagonistas não-peptídicos do receptor B₁ da bradicinina contendo o sistema dihidropiridazinona como unidade heterocíclica.

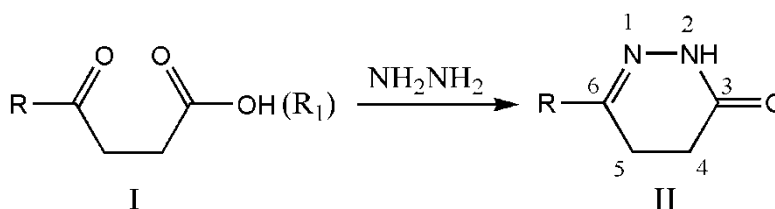
Específicos

- Sintetizar o espaçador do tipo fenoxifenilacetato de metila;
- Sintetizar derivados monoalquilados do ácido de Meldrum;
- Sintetizar derivados dialquilados do ácido de Meldrum;
- Sintetizar as α -halocetonas: α -bromo-acetofenona e 1-bromo-2-hexanona;
- Sintetizar os heterociclos dihidropiridazinona contendo diferentes substituintes nas posições 4 e 6;
- Caracterizar os compostos através das técnicas espectrométricas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , Infravermelho (IV) e ponto de fusão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

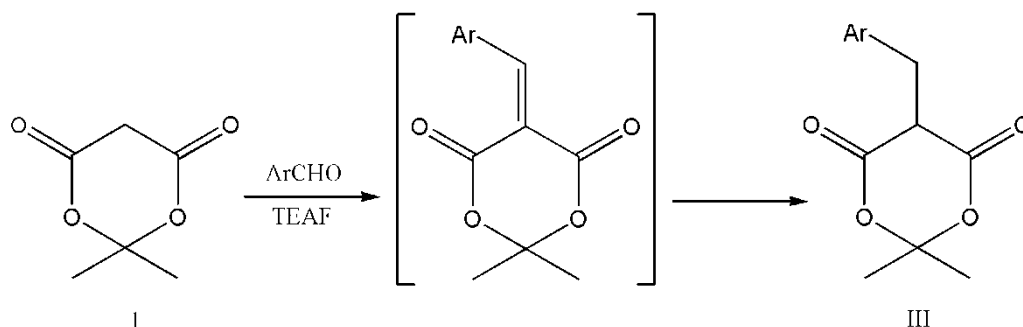
4.1 Metodologia utilizada na preparação dos derivados 4,5-dihidropiridazinonas-3(2H)-piridazinonas

A partir dos requisitos estruturais estabelecidos de acordo com compostos altamente seletivos para o receptor B₁, pretende-se sintetizar compostos heterocíclicos que apresentem afinidades com o receptor B₁. Para tanto, foi proposto a construção de anéis do tipo 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona. O método clássico para a síntese de 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonas (II) envolve a ciclização de ácidos ou ésteres γ-oxocarboxílicos (I) por meio da condensação com hidrazina (esquema 1).



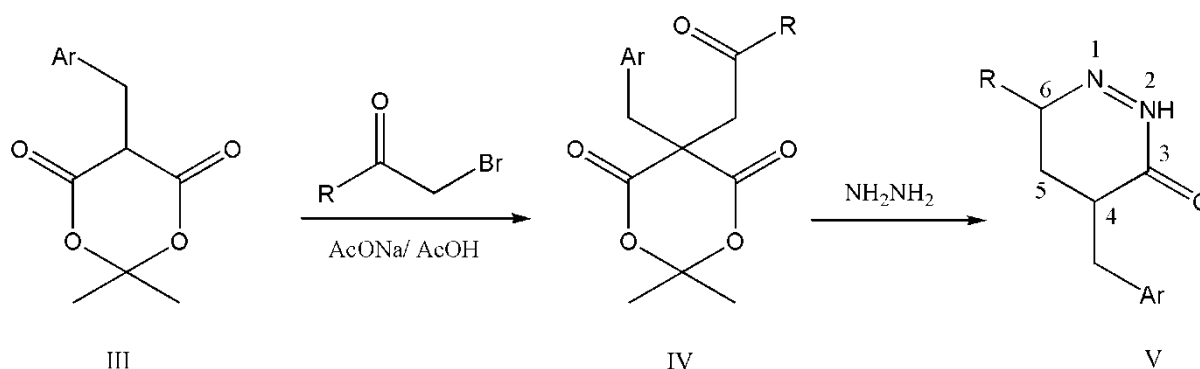
Esquema 1 – Condensação de hidrazina com ácidos ou ésteres γ-oxocarboxílicos.

Para se obter o sistema γ-oxocarboxílico utilizou-se a metodologia de Tóth, que emprega derivados do ácido de Meldrum.¹⁷ A etapa chave é a condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos, promovida por formato de trietilamônio produzindo os respectivos derivados alquilados (III) (Esquema 2). Essa metodologia é muito interessante, tendo em vista a dificuldade em executar a monoalquilação do ácido de Meldrum, pois a formação do aduto dialquilado utilizando metodologias convencionais (base + haleto de alquila) é preponderante.



Esquema 2 – Condensação redutiva do ácido de Meldrum com aldeídos aromáticos

O derivado III é alquilado com uma α -halocetona na presença de acetato de sódio/ácido acético e finalmente ciclizado com hidrazina, para a obtenção da respectiva 4,5-dihidropiridazinona-4,6-dissubstituída (V) (Esquema 3).



Esquema 3 – Reação de alquilação do derivado III e posterior ciclização com hidrazina.

Nas dihidropiridazinonas formadas por esta metodologia, a porção estrutural relativa ao espaçador deriva diretamente do aldeído empregado, por esta razão há a necessidade da preparação de um aldeído já possuidor da porção fenoxifenilacetato de metila. O padrão de substituição das dihidropiridazinonas formadas por esta metodologia faz com que os espaçadores permaneçam conectados através de um átomo de carbono ao heterociclo (substituinte proveniente do aldeído utilizado). Na posição 6, um substituinte de adequada lipofilicidade (interação com a cavidade hidrofóbica do receptor) foi utilizado (originário da α -halocetona empregada), suprimindo assim as prováveis necessidades estruturais para o estabelecimento do comportamento antagonista da molécula.

4.2 Síntese do espaçador

Muitos antagonistas não-peptídicos do receptor B_1 contêm o grupo bifenílico conectado ao anel heterocíclico.^{6,15,16} Modificou-se essa subestrutura incorporando-se um grupo éster entre os anéis aromáticos, que mediante hidrólise fornece um grupo ácido apto a realização de ligações de hidrogênio com a superfície do receptor.¹⁸

Como descrito anteriormente, a natureza do espaçador deriva do aldeído a ser condensado com o ácido de Meldrum, por tanto houve a necessidade da preparação de um aldeído possuidor da porção fenoxifenilacetato de metila já na primeira etapa sintética.

Efetuuou-se inicialmente a preparação dos agentes alquilantes 2-bromo-2-fenilacetato de metila (composto **2**) e 2-bromo-2-(4-clorofenil)acetato de metila (composto **3**), que foram obtidos a partir da esterificação de seus respectivos ácidos e subsequente reação de halogenação.¹⁹ Esses haletos foram alquilados sem prévia purificação com 4-hidroxibenzaldeído, uma reação envolvendo condições de transferência de fase, levando aos aldeídos possuidores da porção fenoxifenilacetato de metila **4** e **5**. A presença dos sinais no espectro de RMN de ^1H (composto **4**, Figura 6), dos hidrogênios da metoxila em δ 3,75, do hidrogênio α -carbonílico em δ 5,72 e um sinal referente ao hidrogênio do aldeído em δ 9,87 indicam a formação do aldeído desejado.

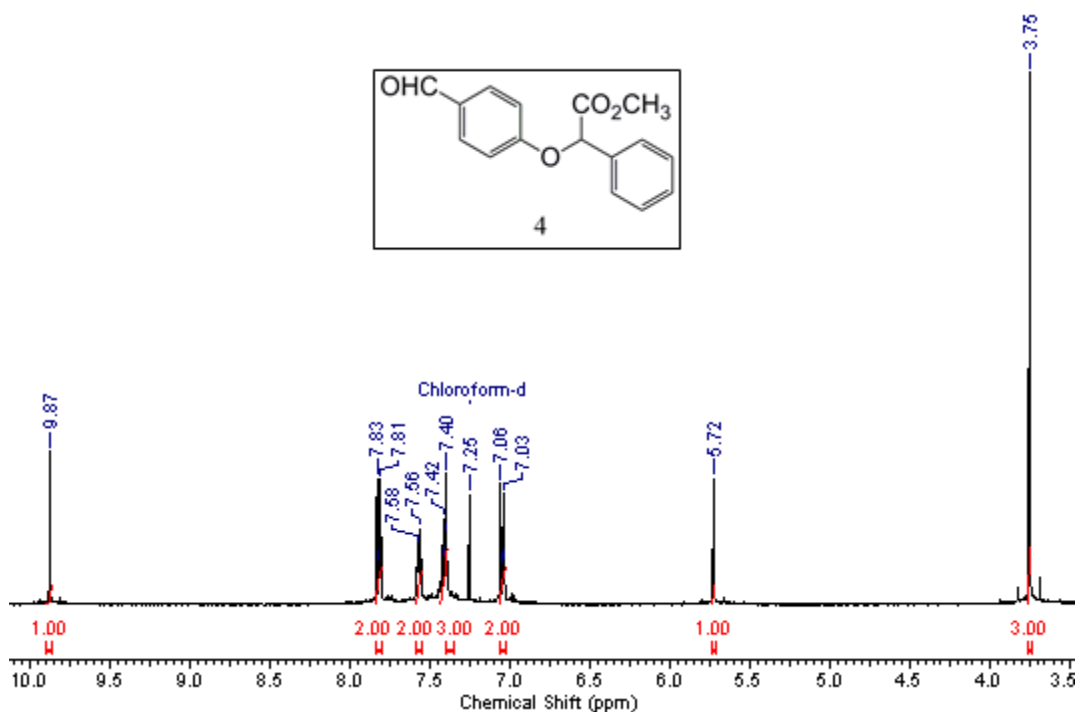


Figura 6 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (Figura 7) pode-se observar o sinal referente à carbonila do grupos éster em δ 169,82 e um sinal em δ 191,02 do carbono carbonílico do aldeído.

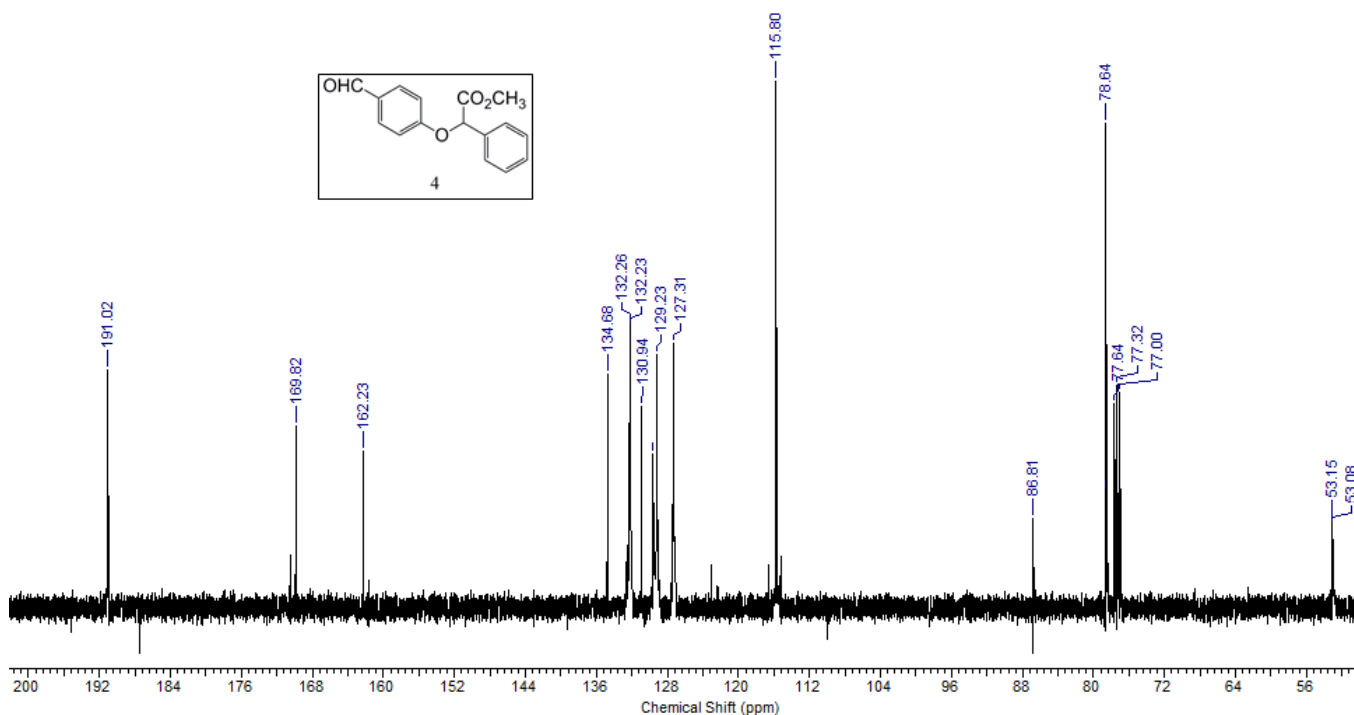
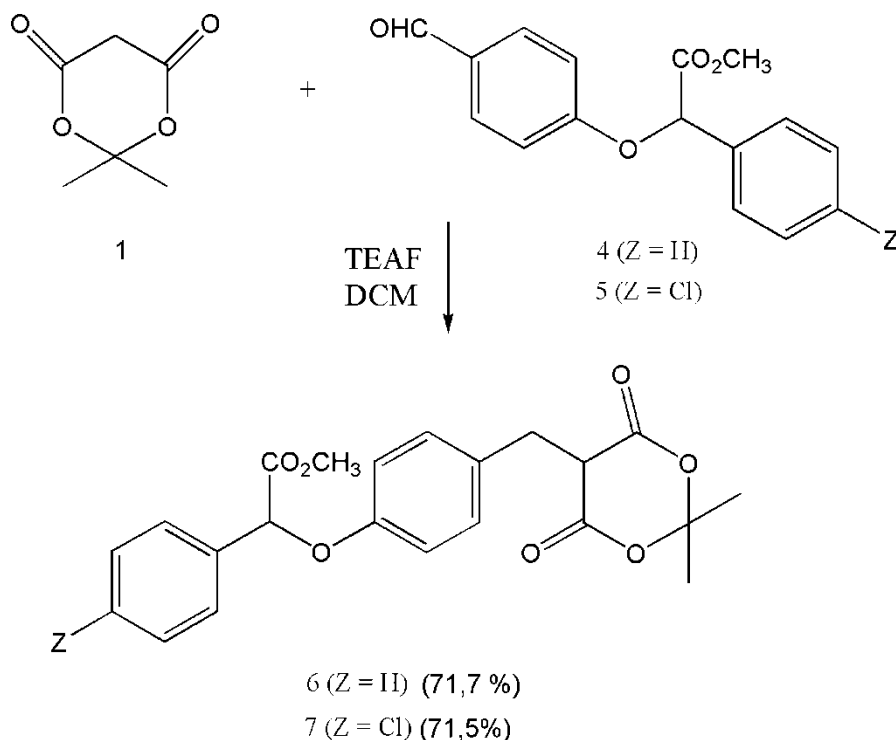


Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4**.

4.3 Síntese dos derivados monoalquilados de ácido de Meldrum

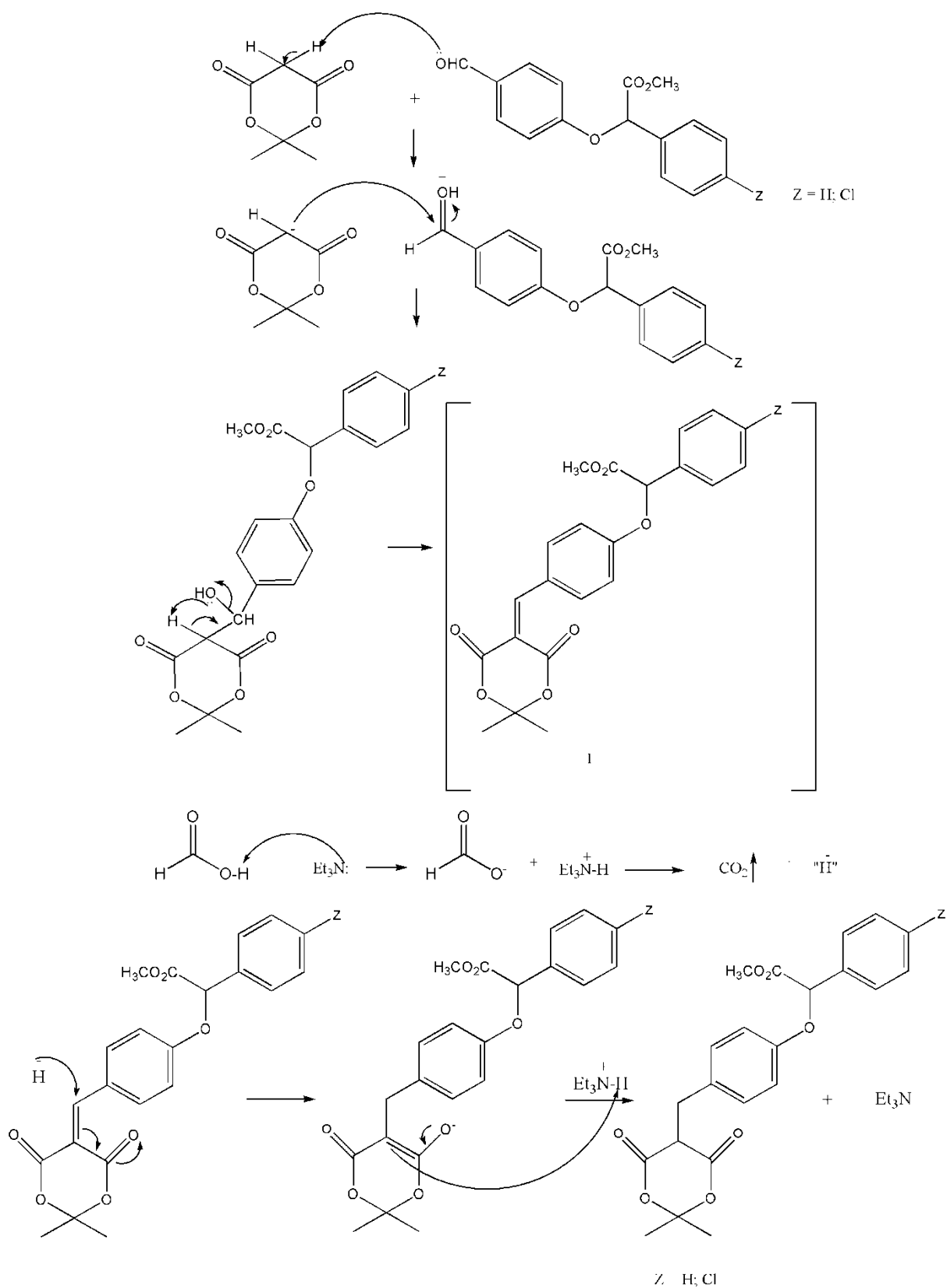
Com os espaçadores já preparados realizou-se a reação de condensação redutiva com o ácido de Meldrum previamente sintetizado (item 6.2), na presença de TEAF conforme Esquema 3:



Esquema 4 – Síntese dos derivados monoalquilados do ácido de Meldrum.

Esta metodologia permitiu a obtenção dos derivados monoalquilados **6** e **7** exclusivamente, com rendimentos de 71,7% e 71,5% respectivamente, o que é muito difícil utilizando métodos convencionais (base + haleto de alquila), que formam produtos dialquilados preponderantemente.

O mecanismo proposto para a formação do produto monoalquilado ocorre através da adição nucleofílica do ácido de Meldrum à carbonila do aldeído aromático formando o intermediário I. A redução desse intermediário é promovida pelo TEAF que gera *in situ* o agente redutor, conforme o esquema 4:



Esquema 5 – Mecanismo proposto para a formação do produto monoalquilado do ácido de Meldrum.

No espectro de RMN de ^1H (composto **6**, Figura 7) pode ser observado um sinal em δ 3,69 referente ao hidrogênio do carbono metínico da porção do ácido de Meldrum, um sinal em δ 3,40 referente aos hidrogênios do carbono benzílico, e a ausência do sinal do hidrogênio do aldeído.

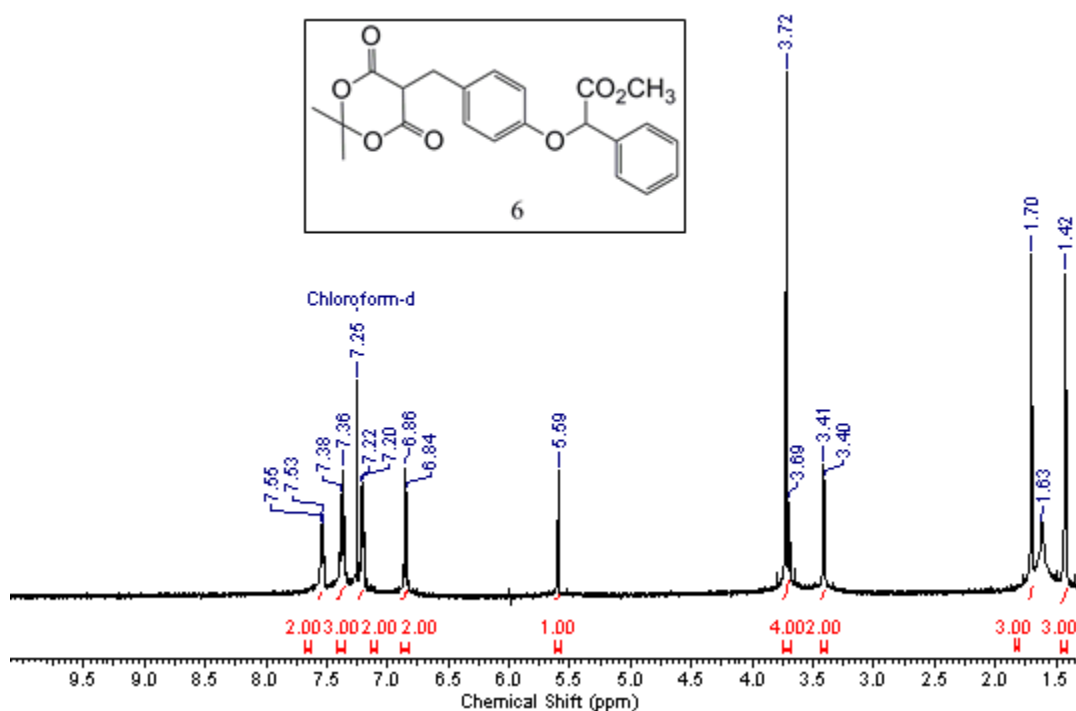


Figura 8– Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **6** (Figura 8) observa-se o sinal em δ 165,64 referente ao carbono carbonílico do grupo éster da porção do ácido de Meldrum e a ausência do carbono carbonílico de aldeído.

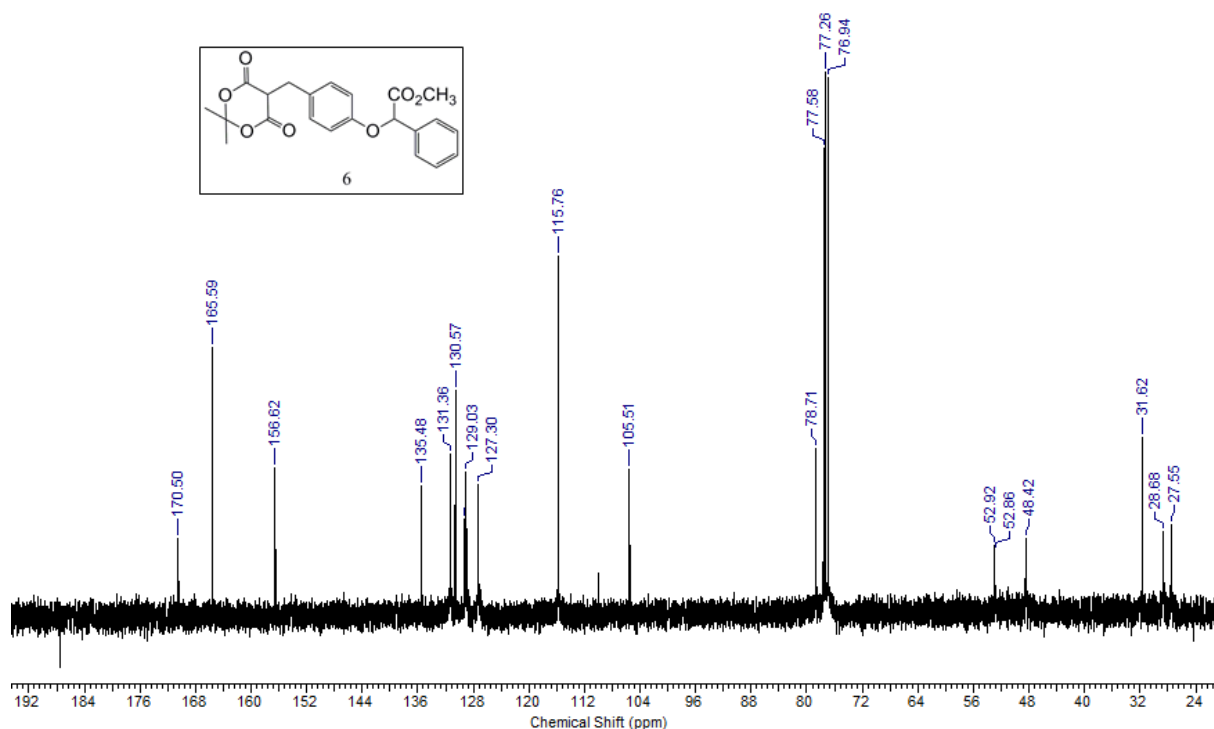
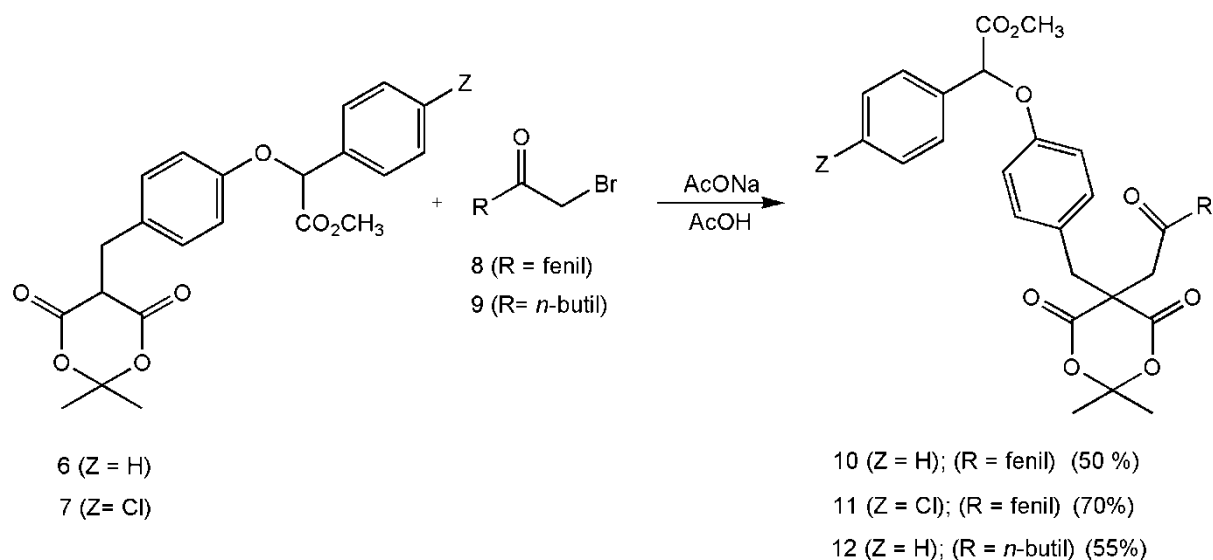


Figura 9 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 6.

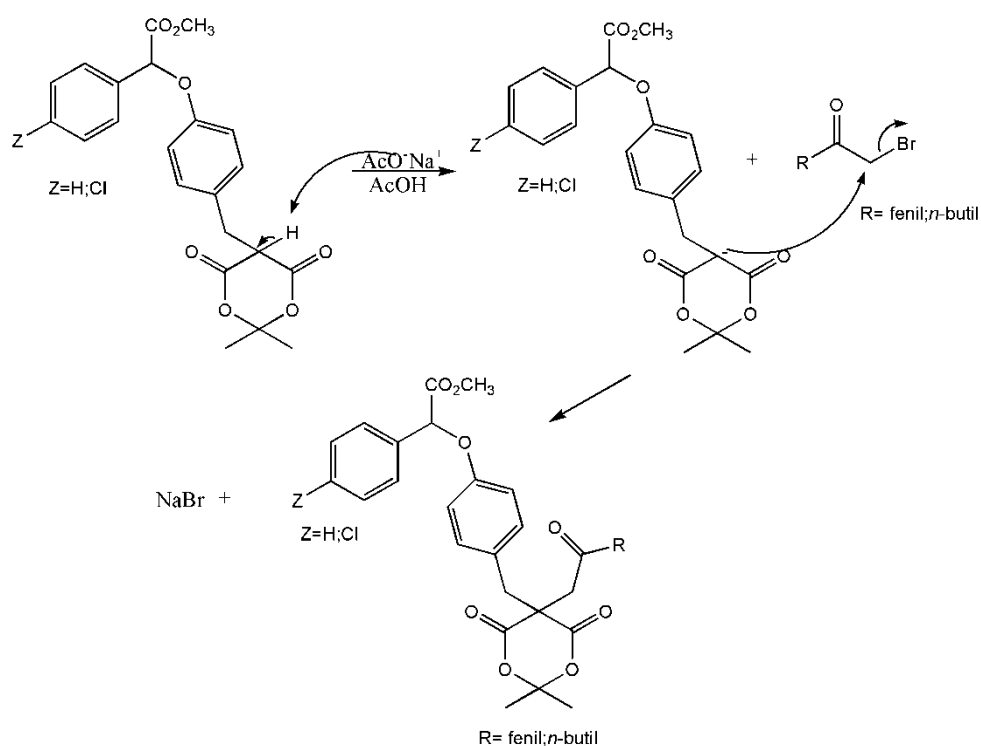
4.4 Síntese dos Derivados Dialquilados do Ácido de Meldrum

A interação com a cavidade hidrofóbica do receptor se dá através da cadeia lipofílica do antagonista, que é promovida pelo substituinte que se origina da α -halocetona empregada. A síntese das α -halocetonas utilizadas na reação de alquilação dos derivados monoalquilados foi realizada previamente. A alquilação dos derivados monoalquilados nos fornece o sistema γ -oxocarboxílico conforme esquema 5:



Esquema 6– Síntese dos derivados dialquilados do ácido de Meldrum.

O mecanismo proposto para a formação do produto dialquilado ocorre via substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), que ocorre mediante abstração do hidrogênio ácido do produto monoalquilado, seguido de um ataque nucleofílico do enolato ao carbono- α da α -halocetona, obtendo-se o produto dialquilado. (Esquema 6):



Esquema 7– Mecanismo proposto para a formação do derivado dialquilado do ácido de Meldrum.

No espectro de RMN de ^1H do composto **10** (Figura 8) observou-se a presença de um singlete no espectro de RMN de ^1H em δ 4,01 referente aos hidrogênios α -carbonílicos da porção do brometo de fenacila, e a ausência do sinal do hidrogênio referente ao carbono metínico da porção do ácido de Meldrum.

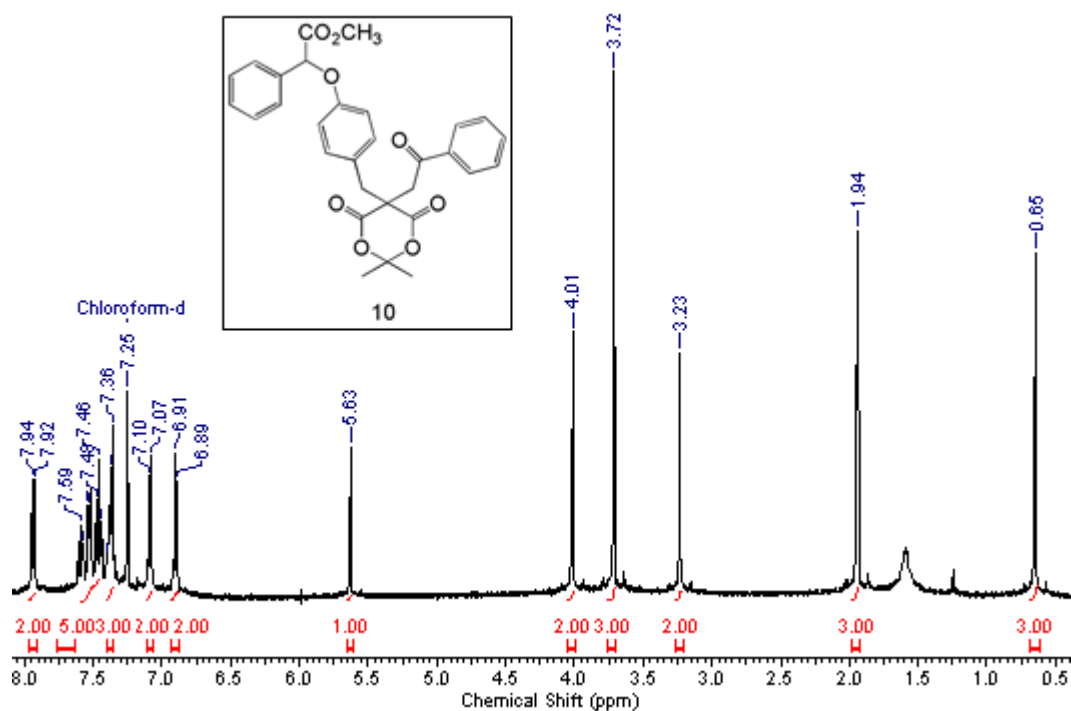
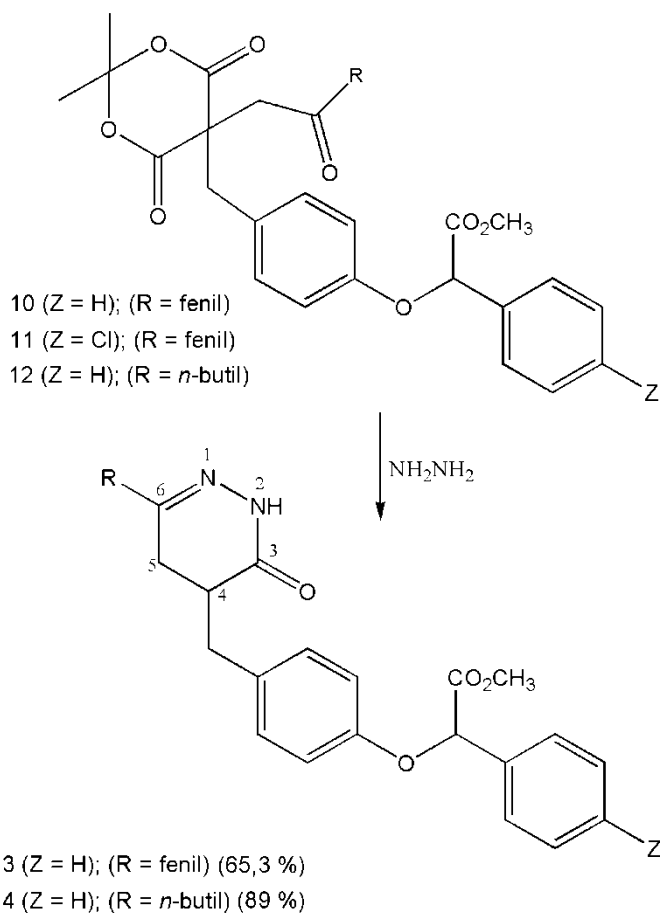


Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10**.

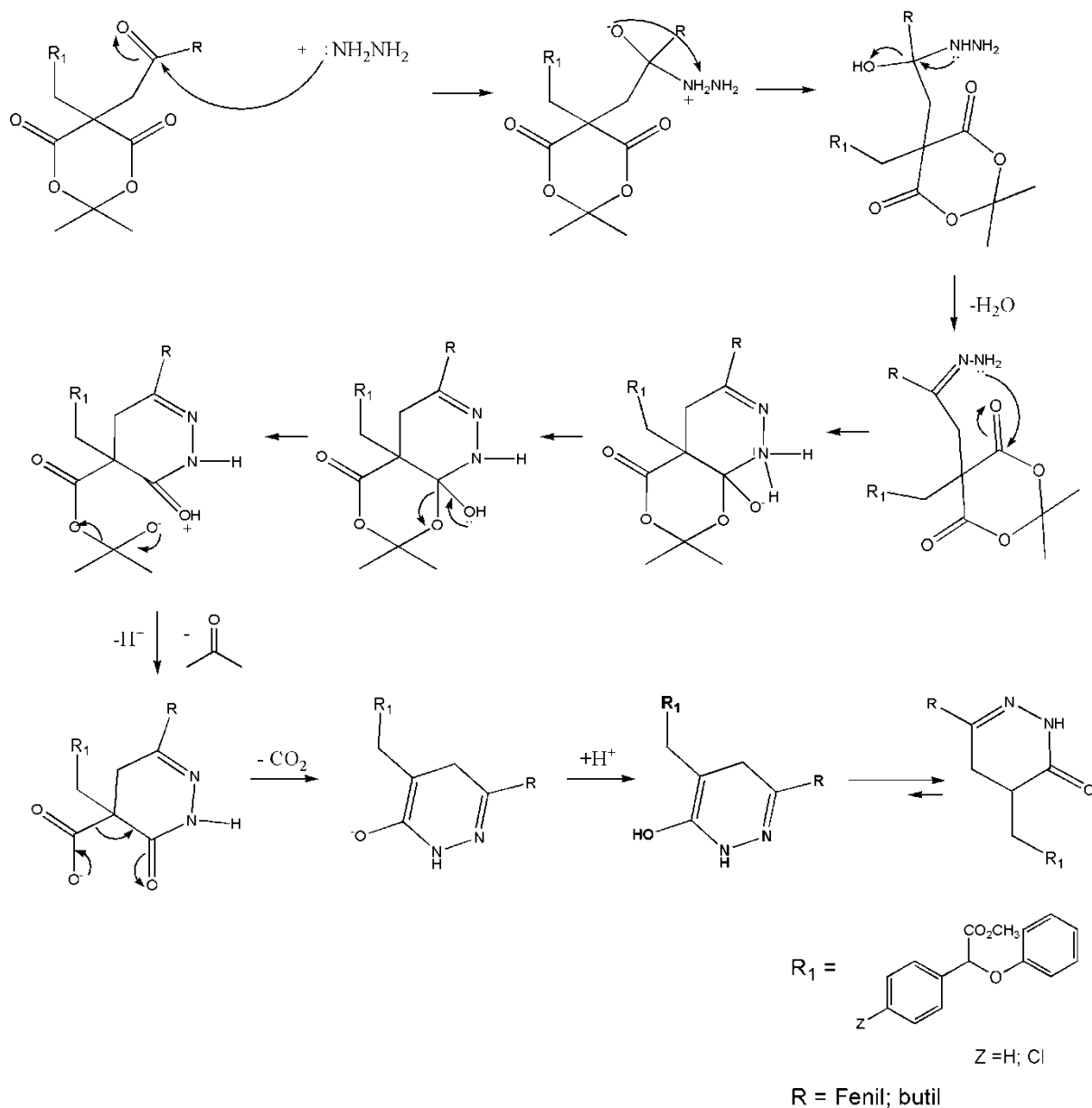
4.5 Síntese dos derivados 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona

A etapa final da metodologia utilizada para a obtenção do sistema heterocíclico foi a ciclização (Esquema 7), reação com hidrazina, que forneceu os produto 4,5-dihidropiridazinona-4,6-dissubstituídos com rendimentos satisfatórios.



Esquema 8– Síntese dos derivados da 4,5-dihidro-3(2*H*)-piridazinona.

O mecanismo proposto para a formação do sistema dihidropiridazinona envolve o ataque da hidrazina no carbono carbonílico da cetona levando a hidrazona correspondente, a qual é ciclizada através de um ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio da hidrazona na carbonila do ácido de Meldrum, seguido de eliminação de cetona e descarboxilação, conforme Esquema 8:



Esquema 9– Mecanismo proposto para a formação dos derivados da 4,5-dihidro-3(2H)-piridazinona.

O espectro de RMN de ^1H do composto **12** (Figura 9) apresentou o sinal em δ 8,60 relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (troca com D_2O), e também observou-se a ausência dos sinais em δ 4,01 e 3,23 relativos ao derivado do ácido dialquilado. O espectro também mostrou na região de δ 2,61 – 2,79 um multiplete relativo aos hidrogênios alifáticos.

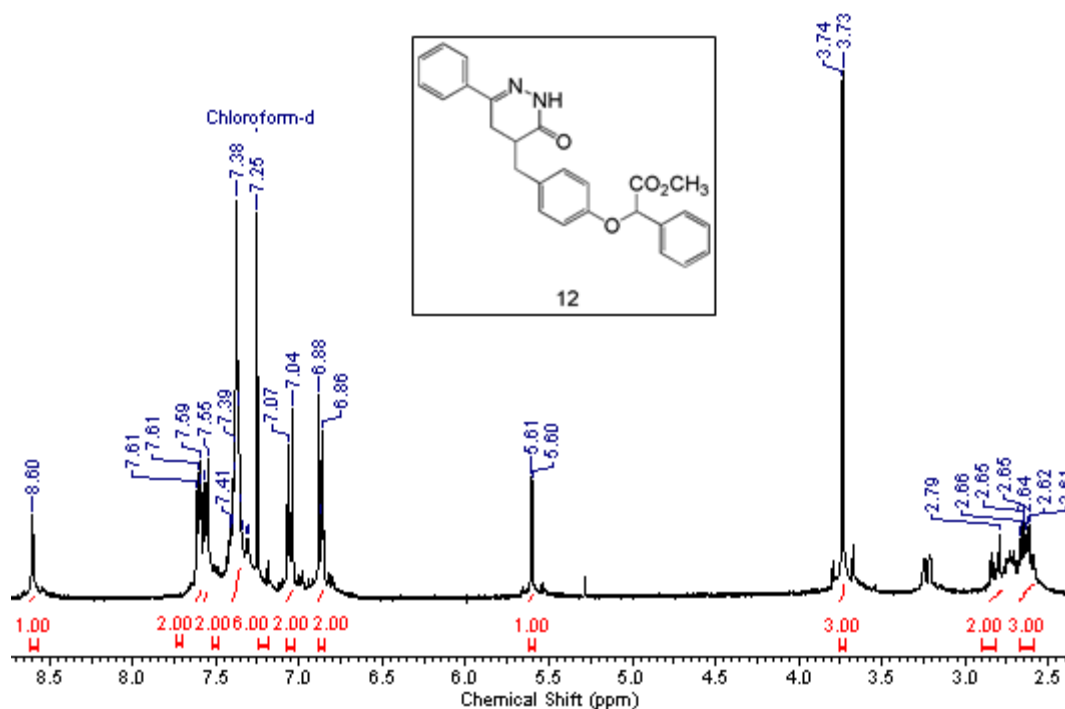


Figura 11– Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12**.

Por fim, para a preparação dos antagonistas desejados, fez-se a hidrólise dos grupos ésteres com NaOH em MeOH/ H_2O obtendo-se os compostos **15** e **16** com bons rendimentos (76,4 e 84% respectivamente). No espectro de Infravermelho do composto **15** (Figura 10) podem ser observadas duas bandas de $\text{C}=\text{O}$ em $1728,9\text{ cm}^{-1}$ do ácido e $1637,44\text{ cm}^{-1}$ da amida e o aparecimento de uma banda larga em $3436,9\text{ cm}^{-1}$ indicando a presença do grupo OH do ácido.

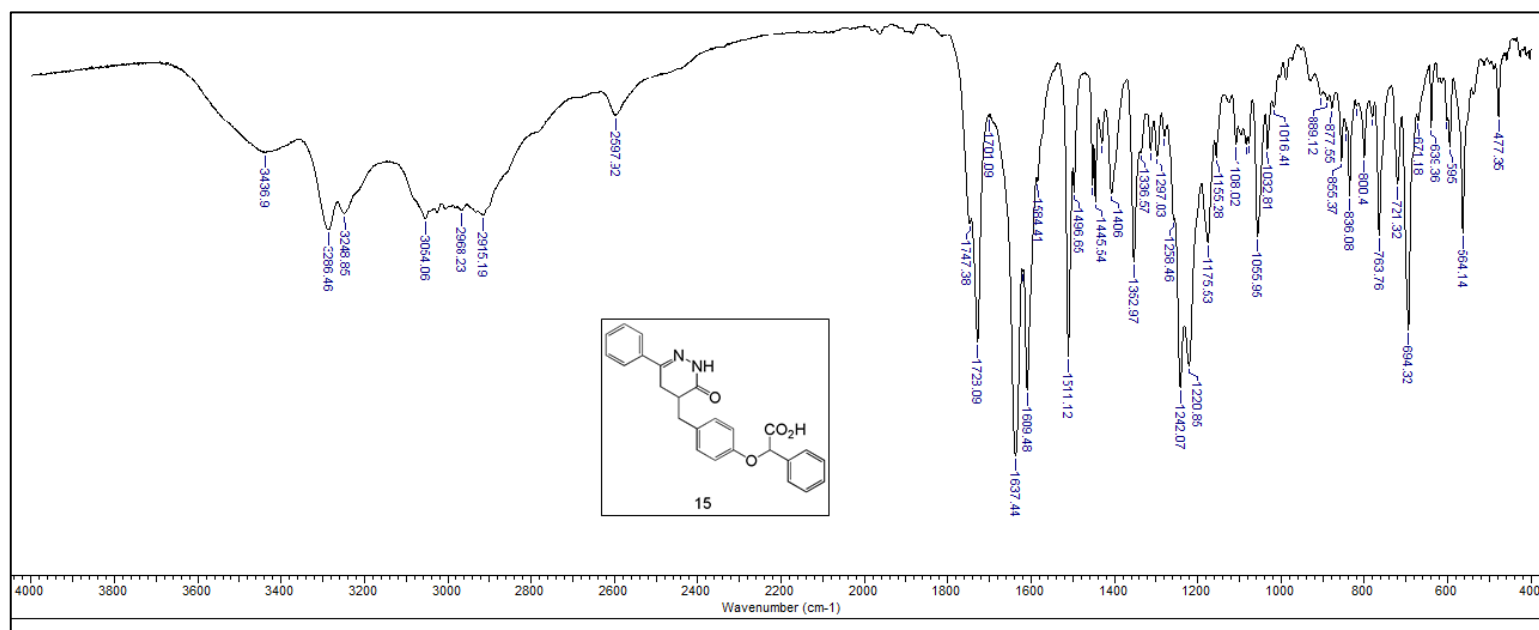


Figura 12– Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 15.

5 Conclusões

A metodologia desenvolvida na preparação dos potenciais antagonistas não-peptídicos do receptor B₁ da bradicinina contendo o heterociclo dihidropiridazinona mostrou-se bastante eficiente e reprodutiva. Tendo em vista esses aspectos, outros candidatos à antagonistas não-peptídicos do receptor B₁ podem ser sintetizados incorporando-se diferentes substituintes ao sistema heterocíclico, numa continuação deste trabalho.

Pela mesma metodologia o composto **11** pode ser submetido às etapas sintéticas de ciclização e hidrólise, para se obter um potencial antagonista do receptor B₁.

Os compostos obtidos apresentaram rendimentos satisfatórios e foram caracterizados através de espectrometria de RMN de ¹H e de ¹³C, infravermelho.

Uma avaliação farmacológica dos candidatos à antagonistas não-peptídicos do receptor B₁ sintetizados neste trabalho é de suma importância, para a determinação das possibilidades de utilização do sistema heterocíclico dihidropiridazinona na construção de antagonistas do receptor B₁.

6 Parte Experimental

6.1 Materiais e métodos

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica APF-301, não tendo sido corrigidos. Os espectros de IV foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer Modelo 16 PC-FTIR. Os espectros de RMN de e de ^{13}C foram determinados em um espectrômetro Bruker AW-200 (200 MHz e 50,3 MHz) e VARIAN AS-400 (400 MHz e 100 MHz), utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

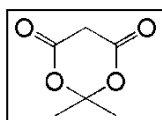
Todos os solventes e reagentes utilizados foram de pureza analítica, procedentes da Nuclear, Merck e Sigma-Aldrich, sendo purificados antes de sua utilização através de métodos descritos na literatura¹².

As reações foram acompanhadas por CCD utilizando sílica gel 60 F₂₅₄ Merck como adsorvente.

As colunas cromatográficas foram efetuadas utilizando-se sílica gel 60 Merck (230-400 mesh).

6.2 Procedimento para as reações

2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum)²⁰ (1)

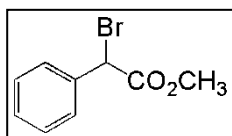


A uma suspensão de ácido malônico (0,25 mol) em anidrido acético (0,30 mol), sob agitação, adicionou-se ácido sulfúrico (0,75mL). A solução resultante foi resfriada em banho de água-gelo, e acetona (0,27 mol) foi adicionada numa razão em que a temperatura da mistura reacional não excedesse 25°C. A solução final foi mantida em um refrigerador por 24 horas. O sólido cristalino formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada e recristalizado em acetona (40 mL) e água destilada (80 mL), sendo a solução deixada em um refrigerador durante 24 horas. Os cristais formados foram filtrados por sucção em um funil de Büchner e lavados com água gelada. O produto obtido foi seco em um dessecador sob vácuo.

Ponto de Fusão: 93-95 °C (Lit.¹⁷: 94-95 °C)

Rendimento: 61,2%

2-Bromo-2-fenilacetato de metila¹⁹ (2)



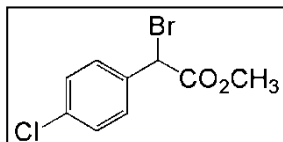
Uma solução de fenil acetato de metila (19,98 mmol), *N*-bromosuccinimida (19,98 mmol) e peróxido de benzoíla (2,00 mmol) em tetracloreto de carbono (50 mL) foi refluxada por 4 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, a succinimida filtrada e o solvente removido a vácuo, para fornecer o produto como um óleo incolor viscoso.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,73 (s; 3H); 5,36 (s; 1H); 7,31-7,57 (m; 5H).

RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃) : δ = 46,76; 53,63; 128,88; 129,09; 129,56; 130,05; 135,97; 169,04.

Rendimento: 86% de pureza (determinado por RMN de ¹H).

2-Bromo-2-(4-clorofenil)acetato de metila¹⁹ (3)



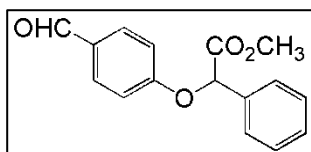
Utilizou-se o mesmo procedimento da preparação do composto 2.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,77 (s; 3H); 5,32 (s; 1H); 7,32 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,48 (d; J = 8,4 Hz; 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ = 45,55; 53,72; 128,72; 129,10; 130,30; 134,47; 135,61; 168,77.

Rendimento: 78% de pureza (determinado por ¹H RMN).

2-Fenil-2-(4-formilfenoxi)acetato de metila (4)



A uma mistura de 4-hidroxibenzaldeído (16,38 mmol), 2-bromo-2-fenilacetato de metila (18,02 mmol) e TBAB (1,67 mmol) em DCM (70 mL) adicionou-se uma solução de

hidróxido de sódio (18,02 mmol) em água (5 mL). A mistura bifásica foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 16 horas. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM (4 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (3 x 30 mL) e secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo oleoso resultante foi cromatografado em sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (9:1), para fornecer o produto como um óleo, que quando triturado com éter etílico/ hexano solidificou como um pó branco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,75 (s; 3H); 5,73 (s; 1H); 7,05 (d; J = 8,8 Hz; 2H); 7,39-7,58 (m; 5H); 7,83 (d; J = 8,8 Hz; 2H); 9,87 (s; 1H).

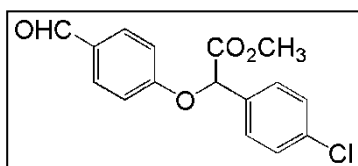
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 53,15; 78,64; 86,81; 115,8; 127,31; 129,23; 130,94; 132,26; 136,80; 162,23; 169,82; 191,02.

IV (KBr): 2836, 2750, 1756, 1690, 1252, 1216 cm^{-1} .

Ponto de Fusão: 87 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.²¹ 87 $^{\circ}\text{C}$)

Rendimento: 46%

(4-Clorofenil)-(4-formilfenóxi)acetato de metila (5)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **3**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,76 (s; 3H); 5,71 (s; 1H); 7,04 (d; J = 8,79 Hz; 2H); 7,41 (d; J = 8,79 Hz; 2H); 7,52 (d; J = 8,79 Hz; 2H); 7,83 (d; J = 8,79 Hz; 2H); 9,89 (s; 1H).

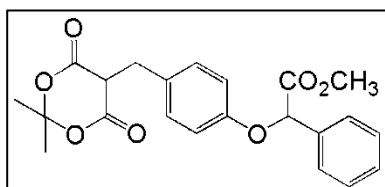
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 53,26; 77,97; 115,79; 128,65; 129,45; 131,15; 132,26; 133,21; 135,63; 161,97; 169,46; 190,89.

IV (KBr): 2840, 2753, 1754, 1683, 1245, 1198 cm^{-1}

Ponto de Fusão: 102,7 °C

Rendimento: 68%

2-[4-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenóxi]fenilacetato de metila (6)



A uma solução de 2-fenil-2-(4-formilfenoxi)acetato de metila (6,62 mmol) e TEAF (10 mL) adicionou-se ácido de Meldrum (6,62 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente até que a evolução de dióxido de carbono cessou (4 dias). A mistura reacional foi vertida em água gelada (50 mL) e então acidificada até pH 2 com solução de ácido clorídrico 6 mol/L. O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, e cromatografado em sílica gel, eluindo-se com hexano/acetato de etila (7,5:2,5), para fornecer o produto como um pó branco.

Ponto de Fusão: 113,7 °C (Lit.²¹ 112,5-113,0 °C)

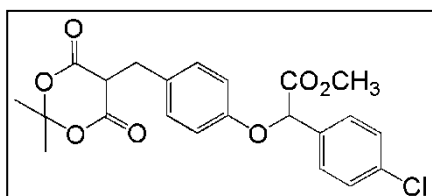
Rendimento: 71,7%

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,40 (d, J= 4,69 Hz, 2H), 3,69 (t, 1H); 3,72 (s, 3H); 5,59 (s, 1H), 6,84 (d, J= 8,59 Hz, 2H); 7,20 (d, J= 8,59 Hz, 2H); 7,36 (m; 3H); 7,53 (d, J= 8,59 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 27,55; 28,68; 31,62; 48,42; 52,86; 78,71; 105,51; 115,76; 127,30; 129,03; 130,57; 131,36; 135,48; 156,62; 165,59; 170,50.

IV (KBr): 3036, 2892, 1790, 1753, 1307, 1214 cm⁻¹.

4-Cloro-2-[4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilmetil)fenóxi]fenilacetato de metila (7)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto 5.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,45 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,42 (d, J = 4,88 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,79 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,79 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,4Hz; 2H); 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

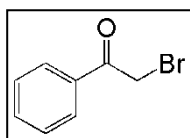
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 27,48; 28,66; 31,56; 48,39; 52,97; 53,03; 105,49; 115,72; 128,66; 129,25; 130,86; 131,44; 134,05; 135,20; 156,37; 165,58; 170,15.

IV (KBr): 2953, 1787, 1751, 1321, 1205 cm^{-1} .

Ponto de Fusão: 91-92 $^{\circ}\text{C}$ (éter etílico/hexano)

Rendimento: 71,5%

α -bromo-acetofenona (Brometo de fenacila) (8)

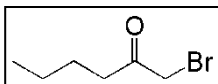


A uma solução de acetofenona (0,0833 mol) em ácido acético glacial (20 mL), sob agitação, adicionou-se bromo (0,0833 mol) vagarosamente, não deixando a temperatura ultrapassar 20 $^{\circ}\text{C}$. Após adição do bromo, verteu-se a mistura reacional em acetato de etila (100 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com água (3 x 40 mL), com solução diluída de bicarbonato de sódio (3 x 40 mL), com solução 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 x 40 mL), seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo oleoso resultante foi dissolvido em etanol e a solução foi mantida em um refrigerador por 24 horas. O sólido branco cristalino formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner e seco em um dessecador sob vácuo.

Ponto de Fusão: 48,5 - 49,0 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.²¹: 51 $^{\circ}\text{C}$)

Rendimento: 53%

1-Bromo-2-hexanona (9)



Bromo (0,2 mol) foi adicionado vagorosamente a uma solução de 2-hexanona (0,2 mol) em metanol anidro (120 mL), sob agitação a -10°C. A mistura foi deixada a 0°C por 45 minutos, em seguida 45 minutos a 10°C e então água (60 mL) e ácido sulfúrico (100 mL) foram adicionados. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. O produto foi extraído com éter etílico (4 x 100 mL), os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e água (2 x 50 mL), e secos sob cloreto de cálcio. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi destilado à pressão reduzida.

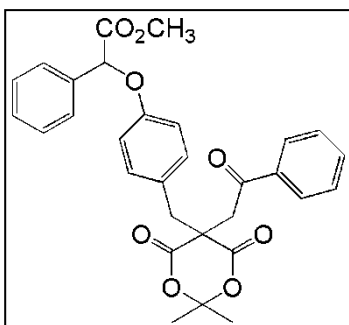
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): 0,93 (t; $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,35 (sex; $J = 7,2$ Hz, 2H);

1,60 (qui; $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,66 (t; $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,88 (s; 2H).

Ponto de ebulição: 73-75°C (Lit.²¹: 73-78°C)

Rendimento: 51%

2-{4-[2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxofeniletil)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} fenilacetato de metila (10)



A uma solução do composto **6** (10,7 mol) em DMF (25 mL), adicionou-se acetato de sódio anidro (11,2 mmol), ácido acético (0,2 mL) e α -bromo-acetofenona (11,2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas, sendo então vertida em uma mistura água-gelo (20 g) e solução saturada de carbonato de sódio (10 mL). O precipitado formado foi filtrado por sucção em um funil de Büchner, lavado com água gelada, e recristalizado em hexano/acetato de etila (1:1), obtendo-se o produto como um sólido branco.

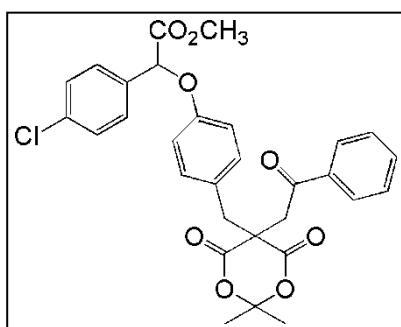
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,66 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,24 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,02 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,36 (m; 3H); 7,46 – 7,60 (m, 5H); 7,94 (d, J = 7,81 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 28,68; 44,70; 48,12; 52,17; 107,90; 116,23; 127,06; 129,08; 131,63; 135,21; 157,28; 168,45; 170,14; 196,72.

Ponto de fusão: 197-199°C

Rendimento: 50%

2-{4-[2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxofeniletil)-[1,3]dioxan-5-ilmetil]fenoxi} fenilacetato de metila (11)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **10**.

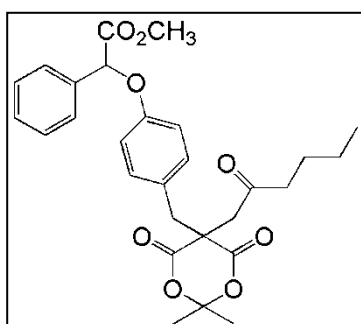
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,67 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 3,25 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,03 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,80 Hz, 2H); 7,10 (d, J = 8,80 Hz, 2H); 7,35 (m; 3H); 7,47 – 7,50 (m, 4H); 7,94 (d, J = 6,97 Hz, 2H).

Ponto de fusão: 176,2 - 178°C

Rendimento: 70%

2-{4-[2,2-Dimetil-4,6-dioxo-5-(2-oxohexil)-[1,3]dioxan-5-ilmetil] fenoxi}

fenilacetato de metila (12)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **10**. Neste caso ocorreu a formação de um precipitado fino, impossibilitando a filtração do mesmo. Este foi extraído com acetato de etila (4 x 30 mL), os

extratos orgânicos combinados, lavados com água (6 x 20 mL) e secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido e o produto recristalizado em éter etílico/ hexano.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 0,63 (s, 3H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,27 (sex, J = 7,1 Hz, 2H), 1,50 (qui, J = 7,1 Hz, 2H), 1,84 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,02 Hz, 2H), 7,35-7,53 (m, 5H).

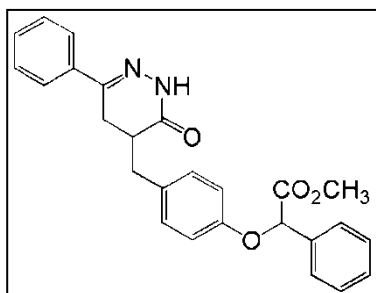
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 13,43; 21,81; 25,39; 27,76; 28,11; 40,91; 43,99; 50,62; 51,42; 52,23; 77,97; 107,07; 115,64; 126,55; 126,79; 128,49; 128,76; 130,99; 134,76; 156,73; 167,78; 169,52; 207,75.

IV (KBr): 2958, 1761, 1732, 1712 cm^{-1} .

Ponto de fusão: 132,6 – 135 $^{\circ}\text{C}$

Rendimento: 55%

2'-[4-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacetato de metila (13)



A uma solução resfriada do composto **10** (2,10 mmol) em DMF (10 mL), adicionou-se lentamente hidrazina mono-hidratada (8,40 mmol) mantendo sobre agitação em banho de gelo por mais 20 minutos. A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Verteu-se a mistura em gelo/água (60 mL). A

mistura foi acidificada com ácido clorídrico 6 mol/L até pH 4-5. O produto foi extraído com DCM (4 x 30 mL), os extratos orgânicos combinados, lavados com água (6 x 20 mL) e secos sobre sulfato de sódio. O resíduo foi deixado na geladeira por 24 horas para fornecer um sólido branco.

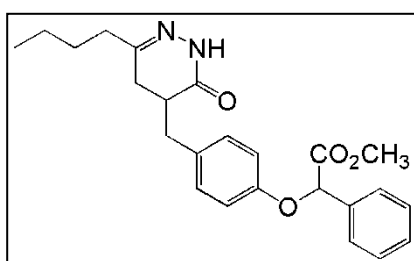
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,62 – 2,80 (m, 5H); 3,74 (d, J = 2,73 Hz, 3H); 5,61 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,59 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,59 Hz, 2H); 7,39 (m; 6H); 7,46 – 7,60 (m, 4H); 8,61 (s, 1H).

Ponto de fusão: 140 - 142°C

Rendimento: 65,3%

2-{4-[(6-Butil-3-oxo-4,5-dihidro-(2*H*)-piridazin-4-ilmetil)fenoxi]fenil}acetato

de metila (14)



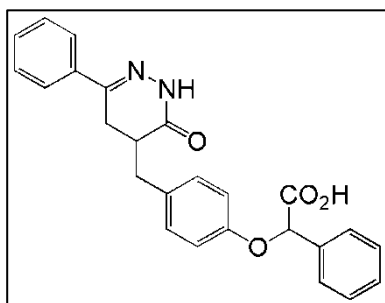
Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **13**. O resíduo resultante foi cromatografado em sílica, eluindo-se com hexano/acetato de etila (3:1), para fornecer o produto como um óleo viscoso.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,31 (sex, J = 6,8 Hz, 2H), 1,45 (qui, J = 6,8 Hz, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,58 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 14,04; 22,55; 29,23; 29,15; 34,64; 36,75; 37,81; 52,91; 78,93; 115,86; 127,30; 129,06; 129,27; 130,44; 131,80; 135,35, 158,17; 169,70.

Rendimento: 89%

Ácido 2'-[4-[6-fenil-3-oxo-4,5-dihidro-2*H*-piridazin-4-ilmetil]fenóxi]fenilacético (15)



A uma solução do composto **13** (0,39 mmol) em metanol (10 mL), adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio (1,18 mmol) em água (2 mL). A mistura foi aquecida a 60 °C por 1 h. A mesma foi resfriada e os solventes removidos sob vácuo. O resíduo resultante foi redissolvido em água (10 mL) e a solução acidificada até pH 3-4 com solução de ácido clorídrico 0,4 mol/L. Ocorreu a

formação de um sólido muito fino, impossibilitando a filtração. Este foi extraído com acetato de etila (4 x 30 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob vácuo, e o produto seco sob vácuo (100 °C) para fornecer um sólido bege.

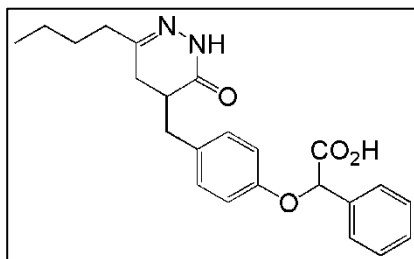
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,57 - 3,10, (m, J = Hz, 5H), 5,61 (d, J= 2,34 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,09 (d, J= 8,20 Hz, 3H), 7,36- 7,42 (m, 6H), 7,56 – 7,63 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

IV (KBr): 3436,9; 3286,46; 3248,85; 1728,09; 1637,44 cm^{-1} .

Ponto de fusão: 205 – 207,8 °C

Rendimento: 76,4 %

Ácido 2-{4-[(6-butil-3-oxo-4,5-dihidro-(2H)-piridazin-4-ilmetil)fenóxi]fenil}acético (16)



Utilizou-se o mesmo procedimento de preparação do composto **15**. Após a adição do ácido clorídrico houve a formação de um precipitado, que foi lavado com água e seco sob vácuo (100 °C) para fornecer o produto como um sólido bege.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,88 (t; J = 7,2 Hz, 3H); 1,25-1,45 (m; 4H); 2,05-2,35 (m; 4H); 2,55-2,70 (m; 2H); 3,03-3,14 (m; 1H), 3,70 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 9,01 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 14,01; 22,51; 28,15, 29,03; 29,94, 34,59; 37,43; 78,64; 115,89; 127,35; 129,08; 129,36; 130,49; 130,62; 131,25; 131,44; 135,33; 156,28; 157,27; 170,29; 173,24.

IV (KBr): 3200, 2930, 1753, 1610 cm^{-1} .

Ponto de Fusão: 143,0 - 144,5 °C

Rendimento: 84%

7 Referências Bibliográficas

- 1 TEIXEIRA, M.J., *Dor, Manual para o Clínico*. 1. ED. São Paulo: Atheneu, 2006, 562 p.
- 2 ROCHA E SILVA, M.; BERALDO, W. T.; ROSENFELD, G., Bradykinin, a Hypotensive and Smooth Muscle Stimulating Factor Released from Plasma Globulin by Snake Venoms and by Trypsin. *American Journal of Physiology*. v 156 (2), p. 261-273, 1949.
- 3 MARCEAU, F., Kinin Receptors: a review. *Immunopharmacology*. v 30, p. 1-26, 1995.
- 4 WOOD, M.R. et al. Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B₁ Antagonists. *J. Med. Chem.* v 46, p. 1803-1806, 2003.
- 5 BOCK, M.G.; LONGMORE, J., Bradykinin Antagonists: New Opportunities. *Curr. Opin. Chem. Biol.* v 4, p. 401, 2001.
- 6 FENG, D.M. et al. 2,3-Diaminopyridine as a Platform for Designing Structurally Unique Nonpeptide Bradykinin B₁ Receptor Antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v 15, p. 2385, 2005.
- 7 COUTURE, R.; HARRISSON, M.; VIANA, R. M.; CLOUTIER, F., Kinin Receptors in Pain and Inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* v 249, p.161, 2001.
- 8 CALIXTO, J. B.; CABRINI, D.A.; FERREIRA, J.; CAMPOS, M.M., Kinins in Pain and Inflammation. *Pain*. v 87, p.1, 2000.
- 9 BOGLIOLO, L., *Bogliolo Patologia*. 7. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2006**, 136 p.
- 10 ROBINS, S. L., *Patologia Estrutural e Funcional*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1997, 7 p.
- 11 FARIA, J.L., *Patologia Geral, fundamentos das doenças, com aplicações clínicas*. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., **1998**, 138 p.
- 12 RUBIN, E., *Rubin Patologia, bases clinicopatológicas da medicina*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2006**, 44 p.
- 13 PESQUERO, J. B. et al. Hypoalgesia and altered inflammatory responses in mice lacking kinin B₁ receptors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. v 97, p. 8140-8145, 2000.

- 14 HÁ, S. N. et al. Binding Modes of Dihydroquinoxalinones in Homology model of Bradykinin Receptor 1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* v 331, p. 159, 2005.
- 15 WOOD, M.R. et al. Cyclopropylamino Acid Amine as a Pharmacophoric Replacement for 2,3-Diaminopyridine. Application to the Design of Novel Bradykinin B₁ Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* v 49, p. 1231, 2006.
- 16 KUDUK, S.D. et al. Bradykinin B1 Antagonists: SAR Studies in the 2,3-Diaminopyridine series. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters.* v 15, p. 3925, 2005.
- 17 TÓTH, G.; MOLNÁR, S.; TAMÁS, T.; BORBÉLY, I. An Efficient Synthesis of 4,5-Dihydro-3(2H)-Pyridazinone Derivatives. *Synthetic Communications.* v 27, p. 3513-3523, 1997.
- 18 JOUSSEF, A.C; MEYER, E.; GALLARDO, H.; SOUZA, L. B. P. Synthesis of new 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone derivatives. *Synthetic Communications*, v 34 (5), p. 783-793, 2004.
- 19 FITCH, K. J. et al. AT₁ Selective Angiotensin II Antagonists with Phenoxyphenylacetic Acid as a Biphenyl Replacement Part I. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* v 5 (2), p. 155-158, 1995.
- 20 DAVIDSON D.; BERNHARD, S. A. The Struture of Meldrum's Supposed β - Lactonic Acid; *J. Am. Chem. Soc.*, v. 70, p. 3426-3428, 1948.
- 21 CHAPMAN and HALL (Eds.) *Dictionary of Organic Compounds*. 5. Ed. New York London Toronto, v. 2, p. 1617